

# Neuronprotektiv effekt av Selegilin og Rasagilin

Av: Mariam Ali

Veileder: Professor i nevrologi Espen Dietrichs



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultetet

UNIVERSITET I OSLO

2012

## **Abstract**

### **Background:**

Parkinson's disease is the most common form of Parkinsonism, which is a collective term for a variety of chronic neurological diseases. These are similar and are characterized by problems related to mobility. Hallmark of PD are the presence of Lewy bodies + neuronal cell death in pars compacta of the substantia nigra. Clinical features represent rigid muscular tone, rest tremor, postural instability and akinesia. Main effective symptomatic treatment consists of Dopamin agonists and Levodopa. Even though there is still need of a more potent treatment which inhibits the progression of PD.

### **Objective:**

Do Selegiline and Rasagiline exert neuroprotection beside symptomatic effect on Parkinson's patients?

### **Method:**

The literature was obtained with help of my coordinator. Following approved resources were used: PubMed, Uptodate, "Tidsskrift for norsk legeforening". Keywords used to initiate search were: Selegiline AND Parkinson, Rasagiline AND Parkinson, Neuroprotection in Parkinson, symptoms/treatment of Parkinson.

### **Conclusion:**

Experimental studies confirm the possible neuroprotective effect of Selegiline and Rasagiline. Clinical studies however show a bit controversial results. The dose of 10 mg Selegiline and 1 mg daily Rasagiline in the early treatment of Parkinson's disease appear to slow the progression of the disease. To achieve the neuroprotective effect of these treatments one needs to have better understanding in the field of neurodegenerative processes.

## **INNHALDSFOTEGNELSE:**

Innledning .....	4
Epidemiologi .....	5
Etiologi .....	5
Patofysiologi .....	6
Symptomer og funn .....	7
Diagnostikk .....	7
Behandling .....	8
Monoaminoksidase-hemmere .....	11
Selegilin .....	12
Rasagilin .....	12
Mulige mekanismer for neuronbeskyttelse av Selegilin og Rasagilin .....	13
Presentasjon av viktige kliniske studier .....	14
Studier om Selegilin .....	14
Studier om Rasagilin .....	18
Diskusjon av studienes styrker og svakheter .....	20
Konklusjon .....	24
Referanser .....	25

## **Innledning:**

Parkinsons sykdom er den genuine og mest vanlige formen for parkinsonisme, som er samlebetegnelsen på en rekke kroniske nevrologiske sykdommer med problemer knyttet til bevegelighet. Parkinsons utgjør ca. 75 % av tilfellene. Første gang ble sykdommen beskrevet av den britiske legen James Parkinson i 1817<sup>8</sup>. Han utgav en liten bok, *An essay on the shaking palsy*, som inneholdt beskrivelse av flere pasienter med denne tilstanden.

Det finnes flere effektive symptomlindrende medisiner for Parkinsons sykdom, men terapi som bremser sykdommens progresjon er fortsatt noe som er savnet. To medikamenter er foreslått i en slik sammenheng, nemlig Selegilin og Rasagilin. Dette er medikamenter som tilhører gruppen Monoaminoksidase-hemmere.

Problemstillingen min går ut på å finne om Selegilin og Rasagilin, i tillegg til sin symptomlindrende effekt, også utøver en neuronprotektiv effekt. Besvarelsen er basert på litteraturstudie.

## **Epidemiologi:**

Debutalderen er vanligvis 40-70 år. Sjeldent forekommer sykdommen før 30 års alder. I alt finnes ca. 8000 pasienter i Norge, og det oppdages ca. 200 nye tilfeller per million mennesker per år <sup>1</sup>. Hyppigheten øker med alderen, og det er ingen vesentlig forskjell i fordelingen mellom kjønnene.

## **Etiologi:**

### **1) Arvelige faktorer:**

Hos pasienter som utvikler sykdommen i ung alder, synes arvelige faktorer å spille en rolle. Det er antatt 5 % risiko for å utvikle sykdommen hvis søsken har Parkinson, og 25 % hvis både, en av foreldre og søsken har den <sup>2</sup>. Parkinson er en multifaktoriell sykdom.

#### **➤ Mutasjoner:**

$\alpha$ -synuclein er et lite protein (140 aminosyrer) som det finnes rikelig av i nervecellene, spesielt i synapsene. Mutasjon i genet som koder for dette proteinet (Park 1) på kromosom 4 er påvist ved enkelte sjeldne tilfeller av dominant arvelig Parkinsons sykdom <sup>35</sup>. Hypotesen er at sykdommen muligens starter med en abnorm folding av  $\alpha$ -synuclein, som fører til patologisk aggregasjon av proteinet, benevnes  $\alpha$ -synucleinopati <sup>8</sup>. Ulike arvelighetsmodeller har vært foreslått fra autosomalt arvegang med variabel penetrans til mitokondriell arvegang. Park 1-11 er en genloci som er knyttet til Parkinsons sykdom <sup>35</sup>. Delesjon i Parkin genet (Park 2) på kromosom 6 er påvist ved enkelte tilfeller av autosomal recessiv sykdom med tidlig debut. Parkin er et protein som finnes i hjernen, blant annet i substantia nigra. Den er sentral i nedbrytingen av cytotoksiske proteiner og fungerer som en ubiquitin ligase.

#### **➤ Svikt i ubiquitin-protease-systemet:**

Parkinsons sykdom finnes sannsynligvis i flere former. Felles for dem synes å være svikt i nedbrytning og fjerning av abnorme og skadede proteiner, som skjer via ubiquitin-proteasom-systemet, som regulerer proteolyse gjennom ubiquinering av cytotoksiske proteiner <sup>35</sup>. Dette fører til akkumulasjon av proteiner som aggregerer og danner såkalte Levy legemer. Opphopning av disse er et resultat av og ikke årsaken til sykdommen. Mangel på gliacelle produserende neuronτροφiske faktorer er blant andre mulige årsaker. Dette kan føre til apoptotisk celledød, som kan ses ved neurondegenerative sykdommer.

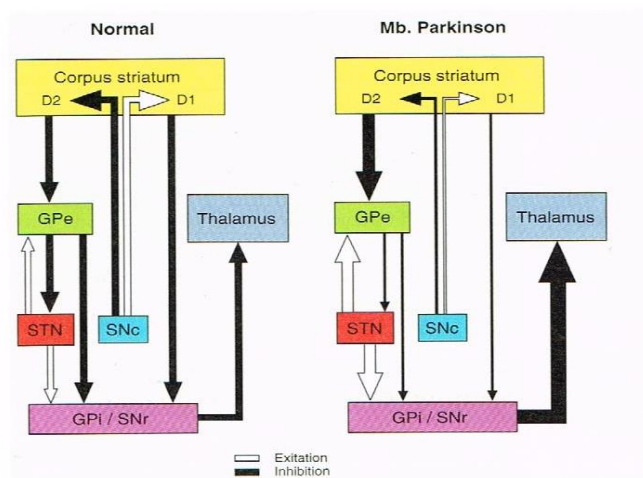
### **2) Toksiske årsaker:**

Både hos mennesker og en rekke dyrearter har MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridin) vist seg å forårsake Parkinsonisme <sup>3,8</sup>. Stoffet har en evne til å passere blod-hjerne-barrieren grunnet sine lipofile egenskaper. Der kan det selektivt skade dopaminerge neuroner, i første rekke nigrostriatale neuroner og mesolimbiske impulsveier til ventrale striatum (nucleus accumbens). MPTP tas opp i gliaceller og ved hjelp av enzymet monoaminoksidase-B, oksideres videre til MPP+ (1-methyl-4-phenylpyridin). Dette er det egentlige toksiske stoffet som tas opp i dopaminerge nerveceller. MPP+ konsentreres i neuronenes mitokondrier hvor det hemmer kompleks I i respirasjonskjeden. Neuronød vil være resultat av dette, som skyldes akkumulasjon av intracellulært og mitokondrielt kalsium <sup>3,8</sup>.

## Patofysiologi:

Følgende områder av hjernen er involvert: Primær motorisk cortex, Supplementær motorisk område, Striatum (putamen og caudate), Globus pallidus, Substantia nigra, Subthalamic nucleus (STN) og thalamus<sup>8</sup>.

Neuronkjemisk sett kan Parkinsons sykdom benevnes som "dopaminmangelsyndrom". Acetylcholin er en transmittersubstans for internevroner i striatum. I basalgangliene er det vanligvis en balanse mellom dopaminerge og kolinerge mekanismer. Ved sykdommen blir den forskyvet med kolinerg overvekt. Dopamin spiller en kompleks rolle i basalgangliene. Den virker eksitatorisk på striatale projeksjonsneuroner, mens effekten på nervecellene i den striatofugale banen er inhibitorisk<sup>8</sup>.



*Corpus striatum er den primære afferente del av basalgangliene, som består av nucleus caudatus og putamen. Globus pallidus (GPI) og pars reticularis av substantia nigra (SNr) er de primære efferente strukturer. Corpus striatum utgjør dels en direkte og hemmende effekt på GPI/SNr, og dels en indirekte stimulerende effekt. Normal er dette systemet i balanse, men ved Parkinsons sykdom endres balansen, som følge av degenerasjon av dopamin produserende celler i substantia nigras pars compacta (SNc). Konsekvensene av dette blir hyperaktivitet i de glutaminerge neuronene i nucleus subthalamicus (STN), som det fremgår av figuren. Av den grunn*

*økes stimulering av GPI/SNr, deretter thalamus og de bevegelsesfremmende projeksjoner til motoriske områder i frontal cortex hemmes. Dette fører til hypokinetisk bevegelsesmønster<sup>2</sup>.*

Degenerasjon av dopaminerge nigrostriatale neuroner kan ikke alene forklare funn og symptomer ved sykdommen. Flere andre peptiderge neuroner i blant annet substantia nigra (cholecystokinin), neostriatum (enkefaliner, substans P, neuropeptid Y og NO synthase), globus pallidus (enkefaliner, substans P) og i cortex cerebri (somatostatin og corticotrophin releasing factor) er en del affiserte. Depresjon og bradyfreni hos pasienter med Parkinsons sykdom kan forklares av nedsatt serotonin og noradrenalin innhold.

Forandringer i kompleks I i mitokondrienes respirasjonskjede, med oksidativ stress og dannelse av toksiske frie radikaler, er en annen mekanisme påvist i substantia nigra<sup>8,32</sup>. Frie radikaler dannes under syntesen av neuronmelanin i dopaminerge nerveceller i substantia nigra<sup>8</sup>. Tap av dopaminerge neuroner og akkumulasjon av neuronmelanin er et ledd i den normale aldrings prosess. Ved 65 års alder er dopamininnholdet i nigrostriatale neuroner redusert til ca. halvparten. Kompensatoriske mekanismer gjør i midlertidig at symptomer på Parkinsons sykdom ikke inntrer før dopamininnholdet i substantia nigra er redusert med ca. 80 %.

Nylige vitenskapelige studier har foreslått at patologien hos Parkinsons pasienter begynner sannsynligvis i hjernestammen, og deretter brer seg forover i hjernen i takt med sykdommens progresjon. Dette kan muligens forklare at affeksjon av n. olfactorius og tilstedeværelse av depresjonen begynner før de første motoriske symptomene inntreffer <sup>5</sup>.

Kunnskaper om patofysiologien og prosesser om nigrostriatale celledød er skaffet gjennom en kombinasjon av obduksjoner av Parkinsons pasienter, eksisterende kunnskaper om toksiner, og deres kjente tendenser til å ødelegge nigrostriatal vei <sup>6</sup>.

### **Symptomer og funn:**

Disse utgjøres av følgende klassiske motoriske symptomer: Hviletremor (skjelving på 4-6 Hz), akinesi (manglende spontan motorikk), rigiditet (form for økt tonus med motstand mot passive bevegelser) og posturale endringer <sup>36</sup>. Pasienter kan ofte ha nedsatt mimikk i ansiktet, og monoton stemmeleie. Stivheten i muskulaturen kan medføre smerter. Posturale endringer gir en karakteristisk flektert kroppsholdning og ustøhet. I tillegg vil de fleste oppleve motoriske komplikasjoner ettersom sykdommen utvikler seg. Disse blir mer uttalt hos pasienter som har stått på Levodopa en stund, men noen typer kan forekomme også hos de som ikke er medisinert med Levodopa. Jo tidligere pasienten utvikler sykdommen, desto mer øker risikoen for å utvikle motoriske komplikasjoner.

I tillegg til motoriske, utvikler pasienter også nevropsykiatriske symptomer i ulik grad, hvor depresjon er det hyppigste. Demens kan også utvikles over tid. 25 – 30 % av pasientene hadde demens i en tverrsnittundersøkelse med representative grupper av pasienter med Parkinsons sykdom <sup>1</sup>. Psykotiske symptomer, angst og apati kan også ses. Det kan dessuten forekomme hukommelsesvansker hos pasienter uten demens. Vanligvis er disse knyttet til konsentrasjonsproblemer som fører til vanskeligheter med innlæring av nytt materiale, uten å øke risikoen for å glemme det som allerede er innlært. Insomni, hypersomni, fatigue, apati og autonome forstyrrelser er andre ikke-motoriske problemer som kan oppstå <sup>36</sup>. De fleste pasienter vil utvikle mindre grad av autonom svikt som ortostatisk hypotensjon, obstipasjon og vannlatingsproblemer når sykdommen utvikler seg <sup>1</sup>. Munntørrehet, forandringer i smak og luktesans minsker appetitten. Enkelte kan også være plaget med økt spyttproduksjon.

### **Diagnostikk:**

Parkinson er en klinisk diagnose, hvor minst to av fire overnevnte kardinaltegn forekommer. Symptomene er som oftest asymmetriske, men de vil hos de fleste etter hvert ramme begge sider. Det er viktig å vurdere forekomsten av andre funn som kan være mer eller mindre atypiske for sykdommen. Slike funn er viktige for differensial diagnostikk. I enkelte tilfeller kan det suppleres med bildediagnostiske metoder. Fortsatt finnes det ikke en undersøkelse som avklarer diagnosen med 100 % sikkerhet.

### ➤ **Bildedagnostikk:**

Blant bildediagnostikk er det vanligst å ta i bruk CT eller MR av hodet. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) eller PET (Position Emission Tomography) tas i bruk i sjeldne tilfeller. CT og MR av hjernen er normale ved Parkinsons sykdom, men kan i noen avanserte tilfeller vise noe uspesifikk atrofi <sup>14</sup>. Forandringer i hjernen ved Parkinson er for små til å bli synlige på CT eller MR. Hensikten med slike undersøkelser blir da å utelukke andre sykdommer eller skader i hjernen, som kan gi lignende symptomatisk bilde. Vanligvis anbefales det å gjøre cerebral CT for avklaring av grovere lesjoner i hjernen <sup>1</sup>.

Ved SPECT og PET undersøkelser kan man direkte visualisere defekten i det dopaminerge neurontransmitter systemet i de basale kjerner. Begge er isotop undersøkelser, hvor det radioaktive stoffet binder seg til dopamin og blir synlig for opptak. Denne gir informasjon om det foreligger tap av dopaminerge nevroner i striatum, som vil støtte mistanken om Parkinsonisme, men ingen av dem kan sikkert skille mellom forskjellige former sykdommen.

### ➤ **Medikament-test:**

Medikament-test er en annen metode som legen kan ta i bruk for å bekrefte mistanken om sykdommen. Dette kan være til hjelp for å skille mellom forskjellige former for Parkinsonisme. Denne går ut på at pasienten enten får i seg oppløst Levodopa (Madopar soluble) per oralt, eller subkutan (apomorfin) <sup>14</sup>. Den sistnevnte medisinen har en tendens til å fremkalle sterk kvalme, slik at det ofte er behov for å gi kvalmestillende middel i forkant. Testen vil betegnes som positiv hvis symptomer og tegn på Parkinsonisme blir tydelig bedre i løpet av 15 minutter (for apomorfin-test), og 45 minutter (for Levodopa-test). Pasienten skal respondere på dopaminerge medikamenter <sup>14</sup>. Manglende respons på slike medikamenter utelukker diagnosen idiopatisk sykdom. På den andre siden vil ikke alle som har medikamentrespons, ha Parkinsons sykdom.

I tillegg til de overnevnte undersøkelsene er det nødvendig med blodprøvescreening med tanke på lever og nyre funksjoner. Dette gjøres for å avklare om det foreligger kontraindikasjon eller behov for forsiktighet ved oppstart av medikamentell behandling ved Parkinsons sykdom <sup>1</sup>.

## **Behandling:**

### ➤ **Farmakologisk behandling:**

Man har ennå ikke lyktes i å oppdage en medisin som stanser degenerasjon av neuroner i substantia nigra. Derimot finnes effektive symptomlindrende medikamenter, som er med på å forbedre hverdagen til Parkinsons pasienter. Disse tilsikter å normalisere neurontransmitter balansen i de basale kjernene. Det er fortsatt uenigheter om bruken av neuronprotektive medikamenter, og om man skal begynne med dopaminagonist eller Levodopa i den tidlige fase av sykdommen.

Stimulering av det dopaminerge systemet kan oppnås ved å gi dopaminforstadiet Levodopa eller en dopaminagonist. Dopamin kan ikke passere blod-hjerne-barrieren, og kan derfor ikke anvendes i behandlingen. Levodopa derimot kan gjøre det, og dekarboksyleres deretter i hjernen til dopamin. Dopaminagonister er vanligvis førstevalg hos yngre pasienter (under 70 år) <sup>1</sup>.



Hovedvirkningen synes å være stimulering av postsynaptiske D2-reseptorer. Medikamentet har effekt både på tremor, rigiditet og akinesi, men er mindre effektiv enn Levodopa. Effekten av agonister avtar med tiden. De gir muligens noe mer psykiske bivirkninger enn Levodopa.

Levodopa foretrekkes som førstevalg hos eldre fordi motoriske komplikasjoner opptrer sjeldnere og pga. fare for hallusinasjoner og andre bivirkninger av dopaminagonister <sup>1</sup>. Levodopa med kombinasjon av en perifer dekarboksylase-hemmer (Madopar, Sinemet) gjør at bivirkninger pga. perifer omdannelse av Levodopa til dopamin er lite fremtredende. Det anbefales også å gå over til Levodopa hvis pasienten har plagsomme/uakseptable bivirkninger av dopaminagonister. Primær oppstart med Levodopa bør dessuten vurderes hos alle pasienter med uttalte Parkinsonistiske symptomer.

Levodopa er avhengig av intakte nigrostriatale nerveterminaler for å omdannes til dopamin. Det terapeutiske vindu blir smalere etter hvert som sykdommen progredierer med tap av stadig flere nigrostriatale nerveceller, og det opptrer dyskinesier på stadig lavere doser. De er av choreatisk, athetotisk eller dyston type. "On" perioden forekommer når dopaminkonsentrasjonen er innenfor eller over det terapeutiske vindu, og "off" perioden opptrer når konsentrasjonen er under det terapeutiske vindu <sup>1</sup>. Slike episoder øker ved langvarig Levodopa behandling med høye doser. Jo yngre pasientene var da behandlingen ble påbegynt, desto hyppigere forekommer fluktuasjoner.

I enkelte internasjonale kretser er det anbefalt å gi tilskudd av COMT-hemmere (catechol-O-metyltransferase) for å oppnå jevnere tilførsel av Levodopa til hjernen <sup>1</sup>. Dette brukes særlig hos pasienter som har svingende symptomer, for å få mest mulig stabil medikament effekt gjennom hele døgnet. Det er i midlertidig usikkert om et slikt opplegg påvirker sykdomsforløpet i gunstig retning. Man får ikke COMT-hemmere på blå resept grunnet denne indikasjonen i Norge i dag <sup>1</sup>. De anvendes foreløpig fortrinnsvis i mer fremskredne stadier av Parkinsons sykdom. Antikolinergika var lenge de eneste medikamenter en hadde til rådighet, men anvendes lite i dag, grunnet mange bivirkninger <sup>1</sup>. MAO-B hemmere er en annen gruppe av medisiner hvor en mulig bremseeffekt av sykdomsprogresjonen mistenkes, ved administrering i initial fase av sykdomsforløpet.

### ➤ Kirurgisk behandling:

Kirurgisk behandling er kun aktuell for noen få pasienter med spesielt komplisert Parkinsons sykdom. Det kan enten gjøres ved DBS, Dyp hjerne stimulering, eller ved å legge en slange inn gjennom bukveggen til magen og duodenum (perkutan endoskopisk gastroduodenostomi), for å pumpe inn flytende levodopa (Duodopa) <sup>7</sup>. Duodopa gis til pasienter med sterkt invalidiserende motoriske svingninger, og som enten ikke kan, eller ikke ønsker neurokirurgisk behandling. Ved hjelp av en bærbar pumpe får man i seg konstante mengder av Levodopa inn i tarmen.

Dyp hjernestimulering ("deep brain stimulation") går ut på at tynne stimuleringselektroder legges inn i hjernen og kobles til en pacemaker/ hjernestimulator, som legges subkutan på brystet. Målområdene ved neurokirurgi er thalamus, interne segment av globus pallidus (GPi) eller nucl. subthalamicus (STN) <sup>4</sup>. Intensjonen ved inngrepet er å gjenopprette mest mulig normal aktivitet i den thalamocortikale impulsvei som er redusert pga. patologisk økt aktivitet i den inhibitoriske pallidothalamiske impulsvei fra GPi.

Invalidiserende tremor og alvorlige motoriske fluktuasjoner er to aktuelle indikasjoner for dyp hjernestimulering <sup>1,4</sup>. Hos pasienter med store fluktuasjoner i det kliniske bildet og dyskinesier, er DBS i GPi mer egnet. Beste formen for neurokirurgiske behandlingen ved Parkinsons sykdommen synes imidlertid å være DBS i STN <sup>1</sup>. Stimuleringen her har effekt både på tremor, rigiditet, akinesi og motoriske fluktuasjoner. Erfaringen tilsier at det er best å legge inn elektroder bilateralt i samme inngrep <sup>1,4</sup>. Dette gjøres for å unngå en forverring av symptomer fra den minst affiserte siden. DBS i nucleus subthalamicus ikke har effekt på motoriske symptomer som ikke responderer på medikamenter, bortsett fra at tremor bedres <sup>4</sup>.

DBS har ingen effekt på de såkalte, ikke-motoriske symptomene ved Parkinson. Pasienter som har autonome forstyrrelser, kan heller oppleve forsterkning av slike plager i månedene etter DBS inngrepet. Dette kan skyldes at mengden av dopaminerge medikamenter reduseres etter operasjonen og pasienter dermed får mindre dopaminerg psykostimulering <sup>1</sup>.

### ➤ Ikke-Farmakologisk behandling:

En slik form for behandling har en vesentlig plass her. Pasienter med denne kroniske sykdommen har økt behov for tiltak i det daglige livet, som kan forbedre deres livskvalitet. Den samlede symptomatiske behandlingen foregår best i et tverrfaglig samarbeid. Det bør lages en individuell plan for enhver pasient med denne sykdommen, som innbefatter oversikt over pasientens mål, ressurser og behov for tjenester. De har utvilsomt behov for langvarig og koordinerte helsetjenester.

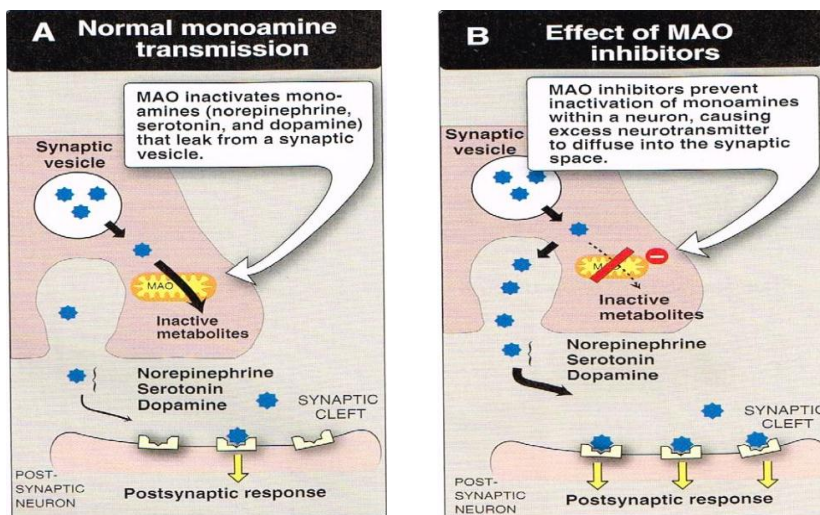
Først og fremst er grundig informasjon om sykdommen, behandlingen, prognosen og pasientenes rettigheter veldig viktige. Tilstrekkelig og god informasjon tilpasset den enkelte er nødvendig for mestring og for å innrette seg hensiktsmessig med sykdommen.

Fysioterapi til forbedring av kondisjon, holdning, gange og balanse er et viktig tiltak, som bør settes i gang fra sykdommens start, kombinert med hjemmetrenings programmer <sup>1</sup>. Hvis pasienten er immobil, vil behandlingen være mer rettet mot vedlikehold av bevegelse i leddene og forebygging av decubitus og lungeproblemer. Noen får behov for trening fra logoped ettersom sykdommen progredierer, grunnet svelgevansker, svak stemme, utydelig tale, kommunikasjons problemer, fordi sykdommen fører til motoriske vansker i hele kroppens muskulatur <sup>1</sup>.

Hensiktsmessige spiseredskaper, seng, lenestol, dusj i stedet for badekar, fjerning av dørstokker og andre hjelpemidler både til hjemme og transport, kan gjøre pasientene selvhjulpne i lengre tid. Ergoterapeuten er ansvarlig for slike tiltak. Ergoterapi tar sikte på å fremme helse gjennom aktivitet, deltakelse, tilhørighet og tilfredshet og å forebygge ulykker, isolasjon og aktivitetstap <sup>1</sup>. Ofte vil det også være behov for ernæringsterapi. Parkinsons pasienter er mer utsatt for underernæring enn andre. Dette skyldes både sykdommen i seg selv og bivirkninger av medisiner. Skjelving fører til økt energiforbruk. Dersom pasienten, til tross for igangsatte kosttiltak taper vekt, bør man vurdere sonde eller eventuell parental ernæring i uttalte tilfeller.

## MonoAminOksidase- hemmere:

Selegilin og Rasagilin tilhører legemiddelgruppen, som kalles for MAO-hemmere. Disse virker ved å hemme aktiviteten av enzymet monoaminoksidase, som katalyserer oksidasjonen av monoaminer. De finnes bundet til den ytre membranen av mitokondrier i de fleste celletyper i kroppen. Ved hemming av monoamin oksidase, hindres nedbrytning av monoamin nevrontransmittere, som lekker ut av synaptiske vesikler når nevronen er i hvilefase, og dermed øker deres tilgjengelighet <sup>10</sup>.



Virkningsmekanisme av monoaminoksidase hemmere <sup>10</sup>

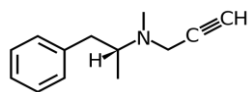
De fleste MAO-hemmere former stabile komplekser med enzymet, og fører til irreversibel inaktivering. Dette resulterer i økt lager av norepinefrin, serotonin og dopamin i nevronen, og diffusjonen av de overflødige neurontransmitterne i den synaptiske spalten. Disse medikamentene inhiberer ikke kun MAO i hjernen, men også perifere oksidaser som katalyserer oksidativ deamineringen av medikamenter og toksiske substanser, som tyramin, som finnes i visse matvarer. MAO-hemmere viser dermed flere interaksjoner <sup>10</sup>.

Det finnes to isoenzymer, MAO-A og MAO-B. Begge finnes i nevroner og astroglia. Utenfor sentralnervesystemet finnes MAO-A i leveren, mage-tarm-kanalen og placenta, mens MAO-B finnes i blod og blodplater. MAO-A vil fortrinnsvis deaminere serotonin, melatonin, adrenalin og noradrenalin. Isoform av B typen er mer predominant i hjernen. Den er med på å nedbryte dopamin til *3,4-dihydroxyphenylacetic acid* og *homovanillic acid*, i tillegg deaminere *β-phenylethylamine*, et endogent amin som stimulerer dopamin frigjøring og inhiberer neural opptak av dopamin <sup>12</sup>. Dopamin deamineres likt av begge typer. Tidligere har midlene blitt brukt mye som antidepressiva, men kan gi alvorlige bivirkninger, spesielt i kombinasjon med tricykliske antidepressiva.

Monoamin oksidase-B er ansvarlig for biotransformasjonen av *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP) til *1-methyl-4-phenylpyridium ion* (MPP<sup>+</sup>), som er en potent

Parkinsonisme induserende neurontoksin <sup>13</sup>. Denne kunnskapen er med på å forme hypotesen om at MAO-B hemmere er med på å modifisere underliggende prosesser av Parkinsons sykdom.

### Selegilin:



(R)-N-metyl-N-(1-fenylpropan-2-yl) prop-1-yn-3-amin, Skjelettmodell av Selegilin (L-Deprenyl) <sup>37</sup>

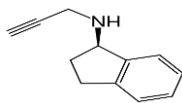
Selegilin tilhører gruppen fenetylaminer, og er en metamfetamin derivat med en propargyl-gruppe bundet til nitrogenatomet, som danner tre metabolitter etter passasje av leveren: Desmethylselegiline, L-metamphetamine og L-amphetamine. Selegilin og dens metabolitter har en evne til å direkte inhibere re-opptak av dopamin, fremme dopamin syntese ved å blokkere presynaptisk autoreseptorer som modulerer hastigheten av syntesen og forlenger dopaminerg aktivitet <sup>15</sup>. Selegilin har lav biotilgjengelighet (~10 %) ved oralt tilførsel. Maksimal plasma konsentrasjonen oppnås etter halvtime. Den er gjenstand for betydelig førstepassasjemetabolisme i leveren ved flere P450-isoenzymer. Selegilin utskilles hovedsakelig via nyrene, og halveringstiden for aktive substanser totalt er 1–3 timer <sup>17</sup>.

Amfetamin metabolitter av Selegilin har også potensielle nevrontoksiske egenskaper og er assosiert med flere kardiovaskulære og psykiatriske bivirkninger <sup>12</sup>. I normale kliniske doser er Selegilin en irreversibel MAO-B hemmer, men i større doser mister den sin spesifisitet og hemmer også MAO-A. Dette kan resultere i såkalte "cheese reactions", som går ut på at perifert inhibering av MAO-A induserer akutt syndrom, som er karakterisert av hypertensjon, hodepine, kvalme, palpitasjon og takykardi <sup>12</sup>.

For å unngå første passasje effekten er det blitt utprøvd transdermalt applikasjon av medisinen. ODT (Orally disintegrating tablet) er også blitt testet. Denne fungerer ved at Selegilin oppløses når den kommer i kontakt med saliva, og det meste blir på denne måten absorbert i buccal regionen. Siden den blir tatt opp pregastrisk, blir første-passasje-effekten minimalisert. I tillegg økes biotilgjengeligheten samtidig som konsentrasjonen av utrivelige metabolitter reduseres. 10 mg Selegilin tablett og 1,25 mg ODT produserer like plasmakonsentrasjoner av Selegilin. Desmethylselegilin og amfetamin metabolitter blir 10 ganger lavere med ODT sammenlignet med ordinære tabletter <sup>12</sup>.

Det er vitenskapelig bevist at Selegilin i lave doser, som er for lav til å hemme MAO-B aktivitet, påvirker både neurale og ekstraneurale funksjoner, blant annet cellulære signaliserings veier, antiapoptotiske mekanismer, trofiske effekter, celle-celle adheranser osv <sup>16</sup>.

### Rasagilin:



(R) - N - (prop-2-ynyl) -2,3-dihydro-1 H-inden-1-amin <sup>38</sup>

Rasagilin er andre generasjonens MAO-B-hemmer, som inkluderer nonamfetamin, benzylamin propargylamin. Den gjennomgår også første-passasje-metabolisme, men i motsetningen til

Selegilin danner ikke Rasagilin amfetamin metabolitter. Hovedmetabolitten her blir aminoindan<sup>15</sup>. Biotilgjengeligheten er ca. 35 % ved oral tilførsel, og medisinen utskilles hovedsakelig via nyrene, med halveringstiden på 1–2 timer<sup>18</sup>.

Eksperimenter gjort på dyr konkluderer med at Rasagilin er ca. 5 ganger mer potent enn Selegilin til å inhibere MAO-B i hjernen. Slike eksperimenter viser også at Rasagilin mister noe av sin spesifisitet for MAO-B ved høye doser<sup>12</sup>. Kliniske data har heller ikke registrert de såkalte "cheese reactions", som ved Selegilin. Rasagilin er effektiv både som monoterapi og som tillegg til Levodopa<sup>12</sup>. Kliniske studier gjort på Rasagilin gir gunstige resultater hos pasienter, som får den administrert i den tidlige fase av sykdomsforløpet. Den er også med på å redusere "off" tiden hos pasienter med moderat til avansert sykdom med motoriske fluktuasjoner. Rasagilin blir rask absorbert fra gastrointestinale kanalen og krysser blod-hjerne-barrieren ganske så lett. Den optimale terapeutiske dosen er 0,5-1 mg daglig per oralt<sup>19</sup>.

### **Mulige mekanismer for neuronbeskyttende effekt av Selegilin og Rasagilin:**

Selegilin og Rasagilin er medikamenter som har vist gode kliniske effekter, og det er indikasjoner knyttet rundt disse angående mulig neuronbeskyttende effekt.

Som tidligere nevnt skjer det patologiske endringer også i gliaceller, som bidrar til signifikant progresjon av sykdommen. Det kan tenkes at ved å hindre gliacelle-mediert toksisitet eller ved å deaktivere gliaceller kan det oppnås en viss neuronbeskyttende effekt. Dopaminerge neuroner i SNc i Parkinson, dør enten av nekrose eller av programmert celledød (apoptose). Det har lenge vært en diskusjon om hvorvidt apoptose er involvert i celledød i denne sykdommen. Tanken om dens involvering er støttet sterkt av flere *in vitro* og *in vivo* studier. Selegilin i en konsentrasjon som er for lav til å hemme MAO-B aktivitet ( $10^{-9}$ - $10^{-13}$  M) reduserer apoptose ved å indusere ny protein syntese<sup>16</sup>.

Flere vitenskapelige dyreeksperimenter har bekreftet neuronsparende effekt av Selegilin. Både Selegilin og non-selektiv MAO-B inhibitor, pargyline (ikke andre propargylaminer) har vist evne til å blokkere toksisitet av MPP<sup>+</sup><sup>21</sup>. Videre er det påvist at Selegilin beskytter mot en rekke giftige stoffer, som påvirker flere ulike neurontransmittere i forskjellige regioner av hjernen. Selegilins evne til å hindre MPTP toksisitet i mus og primater er vel dokumentert og er klar knyttet til dens MAO-B aktivitet<sup>32</sup>.

Andre data viser Selegilins evne til å forlenge levetiden hos gnagere og til å redusere hydroksyl radikaler (reaktive O<sub>2</sub>-molekyler) produsert i striatum og celle hypoksi, som ble indusert ved infusjon av MPP<sup>+</sup> eller  $\beta$ -karboliner, (endogene og eksogene neurontoksiner) i dem. I tillegg beskytter medisinen neuroner mot 6-OHDA (neurontoksin brukt av forskere for selektivt å drepe dopaminerge og noradrenerge neuroner)<sup>5</sup>.

Annen virkningsmekanisme som kan tillegges vekt, er Selegilins evne til å endre genuttrykk. Repeterende administrasjon av Selegilin til gnagere har bidratt til å endre nivåer av SOD1 og SOD2 og katalase (enzym som katalyserer reaksjonen der hydrogenperoksid omdannes til oksyngengass og vann) i striatum. Svakheten ved dette funnet er at den opptrer avhengig av rase, stamme, alder, kjønn og dose<sup>5</sup>. Selegilin har også selektivt effekt på uttrykking av andre gener som er knyttet til patogene prosesser i Parkinson. Disse inkluderer blant annet mRNAs og

protein av tyrosine hydroksylase, aromatisk aminosyre dekarboksylase, NO syntese og GFAP. Det finnes også oppregulering av gener assosiert med neuronτροφiske faktorer og deres signalsystemer, som fremmer celle overlevelse <sup>5</sup>.

På samme måte som Selegilin har Rasagilins neuronbeskyttende egenskaper blitt påvist i eksperimentelle studier. Underliggende mekanismer er multifaktorielle og inkluderer oppreguleringen av cellulære antioksidant aktivitet og antiapoptotiske faktorer. Rasagilin hemmer apoptose, induert av 6-OHDA, N-methylsalsolinol og peroxynitrite i SHSY-5Y celler <sup>5</sup> (menneskelig avledet cellelinje som brukes i vitenskapelig forskning). Rasagilin øker også neuron overlevelse hos mennesker og rotter i føtale ventrale mesencephalon kulturer <sup>5</sup>. Repeterende administrasjon av Rasagilin til gnagere har vist oppregulering av SOD og katalase, som igjen indikerer en effekt på gen-regulering på lik linje med Selegilin. Rasagilin bærer egenskaper av neuronproteksjon både i *in vitro* og *in vivo* nondopaminerge modeller, og beskytter mot glutamat toksisitet i cellekultur av hippocampale neuroner <sup>5</sup>.

Aktivering av glycerinaldehyd phosphodehydrogenase (GAPDH) er en alternativ vei av apoptose-indusert celledød, som er assosiert med glukose og intermediær metabolisme. Denne mekanismen er ikke helt klart enda. Rasagilin hindrer neurontoksin-indusert celledød via dens evne til å indusere anti-apoptotisk Bcl-2, Bcl-xL, samtidig reduserer den pro-apoptotisk BAD og BAX. Den andre måten er ved å hindre aktivering og translokasjon av GAPDH fra cytoplasma til kjernen. Med andre ord hindrer den kaskade av biokjemiske forandringer som blir induert på grunn av neurontoksiner <sup>22</sup>. I en Parkinsons modell bestående av gnagere ble det lagd en ipsilateral lesjon i substantia nigra, ved innsprøyting med 6-OHDA. Deretter fikk de behandling med Rasagilin, som beskyttet dopaminerge neuroner og reduserte motoriske symptomer <sup>23</sup>. I en annen eksperimentell studie, fikk rotter mikroinjeksjoner av lactacystin (en ubiquitin-proteosom-system inhibitor) i hjernen, og bidro til påvisning av neuronprotektiv effekt av Rasagilin <sup>23</sup>. Den neuronbeskyttende egenskapen tenkes å være knyttet til propargyl-delen av Rasagilin <sup>22</sup>.

## **Presentasjon av viktige kliniske studier:**

### **➤ Studier om Selegilin:**

#### ***Selegilin slows the progression of the symptoms of Parkinson disease* <sup>24</sup>**

157 *de novo* pasienter ble fulgt i syv år, i en randomisert dobbelt-blindet studie med en kontrollgruppe som fikk placebo. Det var en parallell gruppe studie bestående av tre faser: 1) En Selegilin monoterapi fase: Daglige dosen av Selegilin var på 10 mg, og denne fasen fortsatte helt til pasienten fikk behov for å starte opp med Levodopa, grunnet sykdommens progresjon. 2) En åtte ukers "washout" fase: Hvor den eksperimentelle behandlingen ble tilbaketrukket for 8 uker, mens både behandler og pasienter var blindet. 3) Kombinasjonsfase med Selegilin og Levodopa i intervensjonsgruppen, sammenlignet med andre gruppen som fikk placebo gjennom blinding i stedet for Selegilin. Følgende variabler ble målt:

- Tiden det tok for å utvikle fluktuasjoner og behov for tilleggsterapi.

- Måling av UPDRS skåre (Unified Parkinson Disease Rating Scale), skala som brukes til å vurdere alvorlighetsgraden av symptomer, ved f. eks måle daglig aktivitet, motoriske evner, kognisjon. Høyere skår indikerer alvorligere sykdom med større uførhet.
- VAS skåresystem (visuell analog scale),
- MMSE, Mini-Mental State Examination,
- I tillegg BT, hjerterefrekvens og diverse blodprøver ble tatt ved hver kontroll.

Resultatet viste at Selegilin førte til en forsinket progresjon av sykdommen, målt av UPDRS skår, sammenlignet med placebo gruppen. Etter 5 års periode hadde placebo gruppen gjennomsnittlig større behov for Levodopa (19 %) enn intervensjonsgruppen. Gjennomsnittlig total UPDRS skår økte signifikant mer i placebo gruppen i løpet av 7 år. Gjennomsnittlig differanse av slikt skår mellom gruppene økte fra  $2.3 \pm 1.9$  (gjennomsnittlig  $\pm$  SD) etter ett år til  $6.4 \pm 2.2$  etter 4 år ( $p = 0,003$ ). Etter fem år var forskjellen enda større, men ikke signifikant ( $p = 0,07$ ), og dette skyldtes lav antall gjenværende pasienter grunnet forfall under studie. Egenvurdering ved VAS, viste gjennomsnittlig lavere skår i Selegilin gruppen enn den andre for tremor ( $p = 0,005$ ), men ikke for motorisk dysfunksjon ( $p = 0,86$ ). Ingen forskjell mellom gruppene ble fanget med MMSE ( $P = 0,74$ ).

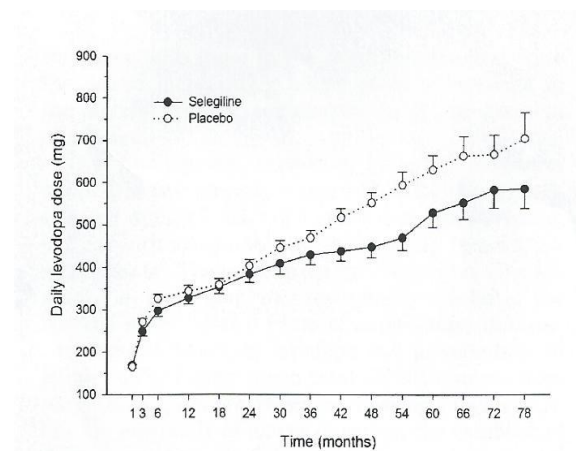


Figure 7. Mean (SE) daily levodopa dose (in milligrams) for patients with Parkinson disease treated with selegiline or placebo in addition to levodopa during 78-month follow-up period (analysis of covariance, controlling for baseline, center and visit, treatment,  $p = 0.0002$ ; treatment  $\times$  time,  $p < 0.0001$ ). Number of patients as in figure 4.

Det var signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt behov for justering av daglige dosen av Levodopa. Pasienter som mottok Selegilin, trengte mindre doser av Levodopa sammenlignet med placebo gruppen. Effekten vises i figuren over <sup>24</sup>.

### ***Does Selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-years study*** <sup>26</sup>

Formålet her var å studere effekten av langvarig behandling med Selegilin på progresjon av Parkinsons sykdom. 96 pasienter fra 6 nevrologiske avdelinger i Norge, og 67 fra avdelinger i Danmark ble inkludert i studie. Totalt 163 pasienter i sin tidlige fase av sykdommen, ble behandlet med Levodopa og Madopar, kombinert med Selegilin eller placebo i fem års langvarig, randomisert, dobbel-blindet studie med to parallelle grupper. Etterfulgt av en måneders "wash-out" av Selegilin eller placebo. Registrerte utfall var alvorlighetsgraden av Parkinsonisme, behov for Levodopa terapi og utviklingen av motoriske fluktuasjoner over tid og etter "wash-out".



Resultater: Gjennomsnittlig total UPDRS skårer viste bedring av uførhet i begynnelsen, etterfulgt av forverring, både i intervensjon og kontroll gruppen. Forandringene i UPDRS skår viste signifikant forskjell over tid med forsinkelse i økning av uførhet hos pasienter i kombinasjonsterapien (Selegilin og Levodopa). (*UPDRS total*  $p = 0,010$ ). Pasienter behandlet med Selegilin utviklet mindre hviletremor enn placebo gruppen ( $p = 0,002$ ). Disse forandringene vedlikeholdt seg under wash-out perioden, hvor det ikke ble registrert forverring av symptomer hos de som hadde tatt Selegilin. Pasienter behandlet med en kombinasjon av Selegilin og Levodopa utviklet mindre alvorlig Parkinsonisme.

Etter 60 måneder kunne man se at gruppen som hadde fått Selegilin fikk behov for signifikant mindre doser av Levodopa, sammenlignet med gruppen som mottok Levodopa og placebo<sup>26</sup>. Illustreres nedenfor:

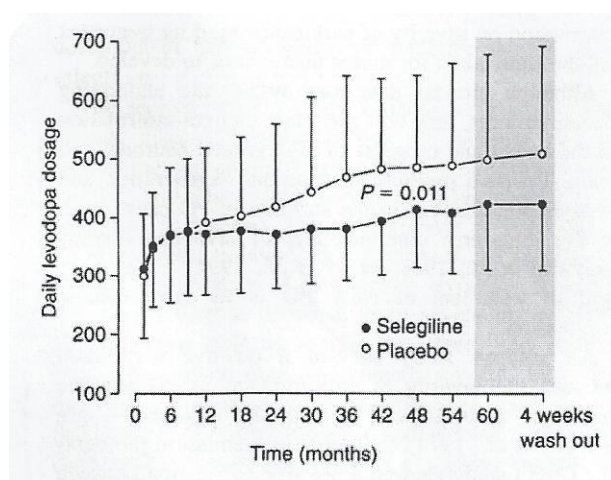


FIGURE 3. Mean (SD) daily levodopa dose for patients in the selegiline and placebo groups during the study periods. Difference over time until 5 years of observation was statistically significant ( $P = 0.011$ )

### ***Early addition of Selegiline to L-Dopa Treatment is Beneficial for Patients with Parkinson Disease:***<sup>25</sup>

Hensikten her var å evaluere klinisk bedring hos Parkinsons pasienter som mottok Selegilin, med Levodopa/ Dekarboksylase hemmer, i sin tidlige fase av sykdommen, sammenlignet med effekten ved oppstart av medisinen i den sene fasen av sykdommen.

Dette er en japansk studie. Selegilin ble godkjent i Japan i 1998, men bruken ble kun akseptert i kombinasjon med Levodopa. Helse og velferd departementet avgjorde at all bruk av Selegilin preparatet skulle registreres, fordi det var fortsatt diskusjon rundt medisinenes påvirkning på den forventete levealderen. Utvalget ble plukket fra denne databasen.  $N = 4,692$  i perioden 1998 – 2003. Ingen av disse pasientene stod på Selegilin, men på Levodopa, med eller uten andre anti-Parkinsons medisiner.



Av disse ble det valgt 303 pasienter i sin tidlige fase av sykdommen, som ble definert med varighet kortere enn fem år. 197 av dem ble ikke fulgt opp. Resterende 106 ble fulgt i 7 år i gjennomsnittet. Disse mottok en kombinasjonsterapi med Selegilin og Levodopa (tidlig-fase-effekt). Referansegruppen bestod av 585 deltakere, med sykdommens varighet mellom 9 til 11 år på registrerings tidspunkt, og de fikk Selegilin i 16 uker. Dette for å evaluere sen-fase effekt. 3804 pasienter ble ekskludert, fordi sykdommens varighet ikke var likt i disse pasientene, og var dermed ikke sammenlignbare.

Kliniske utfall ble evaluert ved hjelp av UPDRS skåringssystem for hviletremor, rigiditet, Gangart, postural instabilitet, bradykinesi/hypokinesi og andel av on-off-tid. I tillegg Hoehn and Yahr (H-Y) stadiet gjennom on- perioden ble registrert. Dette systemet stadfester alvorlighetsgraden av sykdommen. Stadiet 1 indikerer den milde fasen av Parkinson, mens stadiet 5 er det mest alvorligste stadiet <sup>34</sup>.

Resultatet av UPDRS skåringen viste signifikant lavere verdier i studie gruppen sammenlignet med referanse gruppen ( $p = 0,0001$ ). I tillegg var andel av off-perioden signifikant kortere, og H-Y stadiet var også signifikant lavere hos studie gruppen, i forhold til referanse gruppen. UPDRS skåringen ble bedre etter at referanse gruppen fikk behandling med Selegilin i 16 uker, men skårene kom ikke på lik nivå som den andre gruppen ( $P = 0,0002$ ).

### ***Impact of Sustained Deprenyl (Selegiline) in Levodopa- Treated Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Extension of the Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism Trial***<sup>29</sup>

Selegilin og Tocopherol Antioksidativ Terapi av Parkinson (DATATOP) klinisk studie er en av de store studiene, som er gjort på Selegilin. Den ble satt i gang i 1987 for å observere effekten av MAO-B hemmer Selegilin og antioksidant  $\alpha$ -tocopherol på progresjonen av motorisk uførhet i 800 pasienter i sin tidlige fase av Parkinsons sykdom. Etter ca. 18 måneders studie ble det funnet at Selegilin utsatte fremvoksende uførhet signifikant. Men det ble ikke funnet effekt av tocopherol eller interaksjon mellom tocopherol og Selegilin. På grunn av usikre funn ble det satt i gang en åpen studie (klinisk studie hvor både forskere og deltakere vet hvilken behandling som blir forvaltet), som varte i tre år, (1989-1991). 10 mg Selegilin ble gitt til alle pasienter, blant dem var 310 deltakerne, som ennå ikke hadde utviklet behov for Levodopa terapi mens 352 hadde påkrevd behandling med L-Dopa.

Blant de 310 pasienter som fikk Selegilin under det forrige blindet studie, var det ingen bevis for at behandlingen ga langvarige effekt. Blant de 325 med Levodopa terapi, ble det heller ikke bevist at behandling med Selegilin påvirket forekomsten av L-dopa assosierte bivirkninger.

På grunn av fortsatt usikre funn av langvarige fordeler av Selegilin, ble det utført enda en "follow-up" studie i 1993. Det var en dobbel-blindet randomisert studie. Deltakerne var pasienter som på det tidspunktet hadde behov for Levodopa terapi. 368 pasienter deltok, og ble randomisert til å fortsette med Selegilin eller placebo, uavhengig av hvilke gruppe de var randomisert til i første studie. De ble fulgt med jevne mellomrom i ca. to år. Primær effektmål var utvikling av "wearing-off", dyskinesier eller on-off motoriske fluktuasjoner. Sekundær effektmål var tiden det tok for den første registrering av de overnevnte symptomene samtidig som forekomst av

tilfrysning av gange, konfusjon og demens. I tillegg ble det målt UPDRS skår og bivirkningsprofil. Sammenligning mellom placebo gruppen (P-gruppe) og Deprenyl / Selegilin gruppen (D-gruppe) ble gjort ved hjelp av  $\chi^2$ -tester, såkalt Fisher's exact tests (test, som brukes i analysen av kryss tabeller).

Økningen i den dagligdosen av Levodopa var signifikant høyere i P-gruppen enn D-gruppen ( $P = 0,003$ ). Det var ikke forskjell mellom gruppene når det gjaldt nonmotoriske og kardiovaskulære bivirkninger, ortostatisk synkope, frafall fra studie og død. Nye tilfeller av wearing-off, dyskinsei, on-off motoriske fluktuasjoner var heller ikke signifikant forskjellige mellom de to. Dyskinesier var mer fremtredende i D- gruppen, mens det var motsatt for motoriske fluktuasjoner. Tilfeller av tilfrysning var mer hyppige i placebo. Det var signifikant mindre nedgang i UPDRS skår hos D-gruppen ( $P = 0,0002$ ) i forhold til P- gruppen: ( $P = 0,0006$ ). Det var også mindre nedgang i "Schwab / England activities of daily living scores", og Hoehn and Yahr stadier hos D- gruppen enn P-gruppen. Det var økende forverring i UPDRS skår hos pasienter som mottok placebo.

Konklusjonen for hele DATATOP studie blir følgende: Levodopa behandlet Parkinsons pasienter som mottok Selegilin 10mg/ dag i opptil 5 år, og som fortsatte å få den etter den sekundære randomiseringen, utviklet mer dyskinesier, men mindre on-off motoriske fluktuasjoner, og tilfrysnings episoder, sammenlignet med pasienter hvor Selegilin ble byttet ut med placebo ved den sekundære randomiseringen, etter å ha tatt Selegilin i 3-5 år. Langvarig terapi med Selegilin var også assosiert med saktere nedgang i motorisk ytelse målt av UPDRS skår.

### **Studier om Rasagilin:**

#### ***A Controlled trial and Rasagiline in Early Parkinson Disease:***<sup>27</sup>

Målet med studie var å undersøke om Rasagilin kunne være nyttig i Parkinsons sykdom, og evaluering av sikkerhet og effektivitet av denne. Dette ble gjort i et multisenter, 26 ukers randomisert, dobbel-blindet, parallell gruppe design, med placebo kontroll gruppe. 404 deltakerne ble randomisert til å motta Rasagilin, enten 1 mg eller 2 mg dosering per dag, eller placebo. Hoved målemetode var UPDRS skåringssystem. Andre variabler som ble vurdert var Hoehn og Yahr stadieinndeling, Schwab-England ADL skala, Beck Depression Inventory score, timed motor testes og PDQUALIF (Parkinson's Disease Quality of Life) skala.

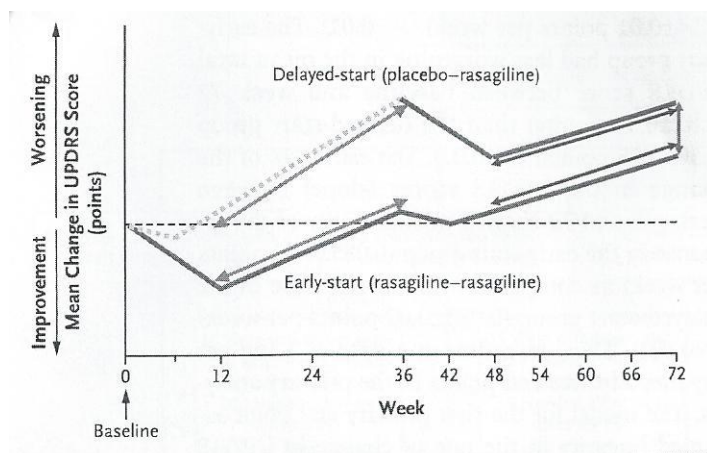
Resultatet viste at behandling med Rasagilin, som monoterapi var effektiv i denne 26 ukers perioden. Den justerte effektstørrelsen for total UPPDRS skala var på -4,20 enheter, i sammenligning av 1 mg Rasagilin med placebo. 95 % konfidensintervall var (-5,66 - -2,73). ( $p = 0,001$ ). Skår på -3,56 enheter ved sammenligning mellom 2 mg daglig Rasagilin og placebo (-5,04 - -2,08),  $p = 0,001$ . Det var ingen forskjell i frekvens av bivirkninger mellom behandlings grupper. Både 1 mg og 2 mg daglige dosering av Rasagilin hos Parkinsons pasienter var mer effektiv enn placebo. Signifikante forskjeller ble også funnet i den motoriske og ADL subskalaer av UPDRS og i PDQUALIF skala. Rasagilin 2mg/dag hadde ingen bedre effekt enn dosen på 1mg daglig. Det var heller ingen forskjell mellom lab-test resultater. Det ble målt liten (4,04 mm Hg), men signifikant ( $p = 0,02$ ) økning i liggende systoliske blodtrykket i gruppen som fikk dose på 2 mg, i forhold til placebo gruppen, men funnet ble ikke registrert hos de som fikk 1 mg daglig (2,37 mm Hg;  $P = 0,16$ )

## *A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's disease*<sup>28</sup>

1176 ubehandlet Parkinsons pasienter ble randomisert til enten å få Rasagilin (enten 1mg eller 2mg per dag) for 72 uker (the early-start group) eller placebo for 36 uker først, etterfulgt av rasagilin (1 mg/ 2mg pr dag) for resterende 36 uker (delayed start group).

Studie ble gjennomført i to faser. Hver av dem bestod av 36 uker. I den første fasen ble deltakerne randomisert til å delta i en av fire grupper. Effektforskjell mellom gruppene kunne enten være relatert til effekt på symptomer, sykdomsmodifiserende effekter eller begge. I fase to, mottok begge gruppene den aktive medisinen. Dvs. deltakerne i den tidlige gruppen fortsatte å få sine medisiner mens placebo gruppen ble byttet over til Rasagilin, enten 1 eller 2 mg. Gruppen med tidlig start av behandlingen fikk på denne måten Rasagilin i totalt 72 uker, og andre gruppen fikk Rasagilin i 36 uker. Det var ikke tillatt med andre tilleggsmedikasjon av Parkinson. Hvis deltakerne i den første fasen fikk behov for tilleggsmedikasjonen, kunne de direkte overføres videre til fase 2, mens hvis samme skjedde med de i fase to, ble de ekskludert fra studie.

Den primære analysen omfattet tre hierarkiske endepunkter basert på endring fra baselinje i den totale UPDRS skår. Se figuren nedenfor:<sup>28</sup>



Det første endepunktet sammenlignet estimerer av skråningen (forandring i UPDRS skår per uke), mellom Rasagilin gruppen (1mg el 2 per dg) og placebogruppen fra uke 12 til 36. Denne sammenligningen skulle bestemme forskjell i sykdomsprogresjonen, reflektert av UPDRS skår, mellom hver Rasagilin gruppe og placebo etter 12 uker. Det var foretatt at på det tidspunktet vil full effekt av Rasagilin ville inntreffe. Forventet effekt av en sykdomsbeskyttende medisinen ville ført til sakte progresjonen, i forhold til placebo.

Det andre endepunktet sammenlignet den estimerte forandringen i den totale UPDRS skår mellom baselinje og uke 72 i den tidlige start gruppen og forsinket start gruppen (1 el 2 mg). Denne sammenligningen skulle kartlegge om den nytten som ble registrert i enden av første fasen, fortsatt eksisterte på slutten av hele studie, når deltakerne i den tidlige og sene gruppa mottok samme medisinen. Tankegangen var at nytten ville fortsatt eksistere om medisinen hadde sykdoms modifiserende effekt.

Tredje endepunktet så på endring mellom uke 48 og 72 i den tidlige gruppen sammenlignet med den andre. Denne skulle si noe om forskjellen mellom gruppene var varig (noe som ville forventes av et sykdoms modifierende medikament), og ikke avtagende (som forventes av et preparat som ville hatt en forlenget og kumulativ effekt på symptomer.) Alle tre endepunktene skulle oppfylles for hver dose, for å erklære at resultatet av studie var positiv.

Resultatet ble følgende for dosering på 1 mg: Uke 12 til 36: Saktere forverring av symptomer/ (økning i UPDRS skår) for Rasagilin enn placebo ( $0,09 \pm 0,02$  per uke), ( $p = 0,01$ ). Den tidlige gruppen hadde mindre forverring i den gjennomsnittlige totale skår fra baselinje til uke 72 ( $2,82 \pm 0,53$  poeng) enn gruppen med forsinket start ( $4,50 \pm 0,56$ ), ( $p = 0,02$ ). Mellom uke 48 til 72 var det non-inferior respons i den tidlige gruppa ( $0,085 \pm 0,02$  poeng), sammenlignet med respons i den sene gruppa ( $0,085 \pm 0,02$ ), ( $p < 0,001$ ). Med andre ord oppfylte Rasagilin med dose på 1 mg alle tre endepunktene i den primære analysen.

Hos de som mottok 2 mg dosen var det også saktere progresjon av sykdom i uke 12 og 36 sammenlignet med placebo gruppen ( $P < 0,001$ ). Allikevel var forandringen i det totale UPDRS skår fra baselinje til uke 72 i den tidlige gruppa, ikke signifikant annerledes enn den sene gruppa ( $p = 0,60$ ). Dose på 2 mg klarte ikke å oppfylle alle endepunkter av den primære analysen og resultatet var dermed negativt for denne dosen.

For å kartlegge at den sykdomsmodifierende effekten muligens ble maskert av den symptomatiske effekten hos pasienter med 2mg, ble det utført post-hoc testing. Analysen antydte at manglende effekt av høyere dose kunne skyldes svakheter ved den motoriske skåringsmetoden, og ikke manglende medikamenteffekt.

### **Diskusjon av studienes styrker og svakheter:**

Jeg vil forsøke å peke på noen av styrker og svakheter av studier som er presentert overfor. Det ble brukt ulike bio-markører for å kartlegge degenerering av dopaminerge neuroner. Det er ikke mulig å måle direkte gjenværende neuroner i hjernen *in vivo*, dermed tar man i bruk slike markører som kan indirekte predikere status av neuroner. Hovedproblemet med forskning på det området er medisinen symptomatisk effekt, som kan maskere preparatens neuronprotektive egenskaper. Studiene ovenfor har stort sett brukt målevariabler som måler kliniske effekter. Det kan på den måten være litt problematisk å skille mellom symptomatisk og neuronprotektiv effekt, med mindre de er designet slik at man kan observere deltakerne en periode uten den aktive medisinen, den såkalte "wash-out" perioden, som blant annet er blitt gjort i studier av Pålhaugen<sup>24</sup> og Larsen<sup>26</sup>. I midlertidig tilbaketrekning av preparater er ikke helt problemfritt. Perioden pasienter er uten medisinen bør være lang nok til at medisinen blir skilt ut av kroppen, og dens hemming av MAO blir gjenvunnet, for å få korrekt bildet av pasienten uten medisinen. Det er uetisk å la pasienten være uten medisinen for lenge, for dette kan medføre unødvendige plager for vedkommende. Perioden må bestemmes ut i fra medikamentets farmakokinetikk.

UPDRS skåringssystem, både motorisk og total skår (som inkluderer mental aktivitet, dagliglivets aktiviteter, motorikk og motoriske komplikasjoner) er blitt brukt i alle studier. En autopsi studie har vist positiv korrelasjon mellom alvorlighetsgraden av Parkinsonisme og graden av neural celledød i substantia nigra<sup>26</sup>. En PET (positron emission tomography) studie har også vist lignende resultater, ved at tap av celler i nigrostriatale system samsvarer med graden av

motorisk uførhet hos Parkinsons pasienter <sup>26</sup>. Derfor kan vi si at UPDRS skårings system gir et indirekte bilde av statusen i dopaminerge celler i hjernen, og er en godt markør for den kliniske progresjon av sykdommen. Behov for Levodopa terapi er et annet godt mål som kan si noe om medisinen neuronprotektiv effekt. Studiene viste at ved bruk av Selegilin / Rasagilin tok det lengre tid for pasienter å utvikle behov for Levodopa, sammenlignet med de som ikke hadde mottatt et av disse preparatene. Dette kan ikke kun forklares med en symptomatisk effekt. Det må finnes underliggende mekanismer, som bidro til saktere progresjon.

Studier av Pålhaugen <sup>24</sup> og Larsen <sup>26</sup> om Selegilin er randomiserte, dobbel-blindet, placebo kontrollerte studier. Formålet med dem var klart formulert og design var velegnet til å besvare effektspørsmålet. Pasientene ble fordelt ved randomisering i grupper, slik at mulige "confoundere" ble likt fordelt mellom gruppene. Gitt at det ikke er bias i metoden som blir brukt, øker på denne måten sannsynligheten for at effekten skyldes intervensjonen og ikke tilfeldigheter. I Pålhaugens <sup>24</sup> studie er fremgangsmåten for randomisering ikke beskrevet i artikkelen, men i andre er det gjort rede for det. For at gruppene skulle være sammenlignbare, har begge sørget for at deltakerne var like før starten av studie. Hos Pålhaugen hadde ingen av deltakerne fått noe form for behandling av Parkinson før deltakelse i studie, men det er ikke gjort rede for likhet i andre prognostiske faktorer hos pasienter, som alder, kjønn, sosial klasse osv. Hos Larsen ble det rekruttert pasienter som befant seg på nesten samme stadiet av sykdommen, og av Hoehn og Yahr skala. Aldersbegrensning var også klart definert her, mellom 35-75 år. Hos pasienter som hadde stått på Levodopa før oppstart av studie, ble det utført to ukers "wash-out", slik at medisinen skulle skilles ut av kroppen og alle var mest mulig like i utgangspunktet. Inklusjons og eksklusjonskriterier var beskrevet i begge. Frafallet under begge studiene var ganske stort.

Hos Pålhaugen <sup>24</sup> er effektestimater beskrevet med gode statistiske analysemetoder, som p-verdi, og hazard ratio, men det er ikke oppgitt konfidensintervaller. Gode statiske analysemetoder er også blitt brukt i resultater av Larsens studie <sup>26</sup>. Modeller som Kaplan-Meier method, long-rank test, Cox's proportional-hazards regression modell og Fisher's exact test software. P-verdier med presisjon av resultatet ved hjelp av konfidensintervaller er også blitt benyttet. De har vurdert både forandringer i UPDRS skårer og behov for Levodopa over tid. Begge er viktige målemetoder for å anta om progresjonen av Parkinson. Andre målte variabler var utvikling av motoriske fluktuasjoner. Det ble definert klare kriterier, som måtte oppfylles for å bli regnet med i denne kategorien. Det er gjort rede for slike detaljer, som slår fast at studie er godt gjennomarbeidet og kan kategoriseres til en solid studie.

Den såkalte "wash-out" fasen i Pålhaugens studie var på 8 uker og på 4 uker i Larsen. Hos pasienter som hadde fått Selegilin ble det ikke registret forverring av symptomer under denne perioden. Slike resultater kan ikke forklares alene av en symptomatisk effekt av medisinen. Det må være noe mer som ligger bak. Mulig neuronprotektiv effekt? Ved avslutning av en medisin i kronisk sykdom, som kun lindrer symptomer, ville det forventes residiv av symptomene. Mens pasienter under wash-out fasen her, holdt seg ganske så stabile.

Japanske studie om Selegilin har sine svakheter knyttet til det valgte design, som er en "open-label" studie, hvor pasienter verken ble rekruttert ved randomisering, eller blindet <sup>25</sup>. Både behandler og deltakerne visste hvilken medisin ble administrert. Resultatet kunne på denne måten være påvirket av deres forventninger, og man risikerer å slutte med feil resultat. Åpen studie er ikke godt egnet for å besvare effektspørsmål. Studie manglet også kontroll gruppe med placebo. De har forsøkt å overkomme slikt bias, ved å danne en referanse gruppe. Forskjellen var at de

fikk Selegilin senere enn de andre. Pasienter i referanse gruppen var noe yngre enn studie gruppen, men ellers var både den gjennomsnittlige sykdomsvarigheten og kjønnsfordeling lik mellom gruppene. Forfatterne benevner dette som en kasus-kontroll studie. Selv om dette studiet har sine mangler samsvarer resultatet med andre vitenskapelige studier, som viser at Selegilin gitt i tidlig fase av sykdommen har gunstig symptomatisk effekt.

DATATOP <sup>25</sup> er en svær og viktig studie gjort innen forskning av Parkinsons sykdom. Forfatterne har produsert verdifull data, som foreslår at Selegilin har en direkte terapeutisk effekt i sykdommen, men at det fortsatt er behov for flere kliniske studier. Studie har ikke klart å bevise at Selegilin reduserer hastigheten av sykdommens progresjon.

Første randomiserte studie i 1987 i DATATOP viste mulig symptomatisk effekt av Selegilin, men ikke av antioksidanten. Videre ble det gjort en åpen studie som ikke støttet langvarig effekt av Selegilin, som skaper skepsis. Det kan enten skyldes at Selegilin virkelig ikke har langvarig effekt, tross andre studier som viser det. Eller kan årsaken ligge i studie designen som ble brukt. Det var en åpen studie uten blinding, og krever forsiktighet når man trekker konklusjonen.

DATATOP studie <sup>25</sup> gir ingen klar svar på om den observerte effekten av Selegilin skyldes kun symptomatisk effekt eller sykdomsmodifiserende mekanisme, eller begge deler. Økende misforhold i den totale UPDRS skår hos pasienter i placebo gruppen er vanskelig å tolke. Dette kan vurderes slik at når man slutter med Selegilin, vil den initiale effekten reversere. Dette vil kreve videre forskning i en kontrollert studie.

Resultatet forteller at Selegilin gruppen hadde økte tilfeller av dyskinesier. Det kan antakeligvis knyttes til mekanismen av MAO-B hemmer, som gir mer tilgang av dopamin i nigrostriatale synapser, men på andre siden forklarer ikke denne mekanismen Selegilins relaterte reduksjon i on-off motoriske fluktuasjoner i den samme gruppen. Hvorfor dyskinesier økes ved Selegilin er derfor uklart. Selv om Selegilin ga langsiktig effekt på motoriske fluktuasjoner, tilfrysning, og motorisk UPDRS skår, bør disse veies opp mot den potensielle risikoen for utvikling av dyskinesier og den observerte ortostatiske forandringer i blodtrykket. Men dette igjen viste ingen klinisk konsekvens i den gjennomsnittlige 8 års prospektive observasjonen.

TEMPO <sup>27</sup> og ADAGIO <sup>28</sup> studier er gjort på Rasagilin. Begge er randomiserte, dobbel-blindet studier. Dette viser er godt valg av design for besvaring av effektspørsmål. ADAGIO studie skiller seg fra den første ved en såkalt ”delayed-start-design”. Begge studiene inneholder klare inklusjons og eksklusjonskriterier, og det er sørget for mest mulig likhet mellom gruppene før oppstart, men allikevel var UPDRS ADL og mentale skår i TEMPO studie ved startpunktet, høyere i den gruppen som mottok 2 mg Rasagilin per dag i forhold til de to andre gruppene. UPDRS var hoved effektmål, i tillegg ble flere andre skalaer benyttet. Det var merkbart forfall i studie, hvor det heller ikke ble gjort rede for årsaker til det. Det positive ved ADAGIO <sup>28</sup> studie er at metoden for randomiseringen var oppgitt, og det var beskrevet hvordan, og hvor tett oppfølgingen av pasienter hadde vært, i tillegg hvilke variabler ble målt hver gang.

I TEMPO <sup>27</sup> studie ble den primære statistiske analysen utført etter ”intention-to-treat” prinsippet. Dette innebærer at alle pasienter inkluderes i analysen i den behandlingsgruppen de ble randomisert til, enten de tok den behandlingen som var forskrevet eller ikke. På denne måten unngår man et skjevt og overoptimistisk bilde av den virkelige behandlingen. Varigheten av studie var relativt kort. Det bør gjøres studier med lengre varighet hvor man kan avgjøre den

langvarige effekten av medisinen, eventuelt sammen med Levodopa og dopmainagonister. AGADIO studie har derimot rekruttert nesten tre ganger mer deltakere enn TEMPO. Varigheten er også lengre, med opptil 72 uker.

Det er flere svakheter med opplegg av ”delay-start-design”. For det første var det høy frafall under placebo fasen, som kunne videre ha påvirket resultatene av den forsinket-start-gruppen. For det andre befant deltakerne seg i en tidlig fase av sykdommen, og det er en risiko for feildiagnostikk i slik populasjonen. Imidlertid ville randomiseringen fordele slike personer ganske så likt mellom gruppene. For det tredje kunne placebo fasen ha vært for kort til å tillate forekomsten av sykdomsmodifiserende effekt. På den andre siden om de hadde valgt en lengre placebo fase enn 9 mnd, ville det logisk sett føre til uakseptabelt frafall, og igjen skjeve resultater.

I denne studie fant man en signifikant bedre effekt av 1 mg Rasagilin, når behandlingen ble igangsatt tidlig, sammenlignet med en sen behandlingsstart. Man antar at en eventuell effekt ved å gi aktivt medikament tidlig som ikke kan oppnås ved å gi den samme behandlingen på et senere tidspunkt, må tilskrives en reell beskyttende effekt, og ikke bare symptomatisk effekt.

Det er viktig å ha i mente kliniske konsekvenser av denne studie. Den konkluderer med effekt av Rasagilin på 1mg, men ikke av dosering på 2mg. Ut i fra et praktisk synspunkt kan vi da ikke definitivt konkludere at dose på 1mg har sykdomsbremsende effekt. Det er behov for flere studier, som kan bekrefte/avkrefte resultatet. Det er vanskelig å forklare hvorfor forskjellige doser av samme medikament har gitt forskjellige resultater. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene ved oppstart av studie, og heller ikke signifikant forskjell mellom frafall rater. Det kan fremlegges hypotese om mulig maskering av sykdomsmodifiserende effekt av medisinen hos pasienter med milde symptomer av Parkinsons. I fremtidige studier kan man undersøke det samme på pasienter med mer avansert sykdom for å se tydeligere effekt.

Det kan diskuteres om andel av pasientene var stort nok i alle studier. Enkelte artikler diskuterer at større andel pasienter bør involveres for å oppnå sikrere og pålitelig effekt. Det har blitt foreslått om å inkludere flere tusener enn par hundre deltakere i en studie. Men dette vil på sin side være mer kostbar, når flere medisinske sentre inkluderes på et internasjonalt nivå.

## **Konklusjon:**

Selegilin og Rasagilin har vist seg å ha en nevronsparende effekt både *in vitro* og i dyreeksperimenter. Denne effekten skjer både gjennom deres inhibering av MAO-B og gjennom

reduksjon av apoptose, O<sub>2</sub> metabolitter, cellehypoksi og via andre mekanismer. Det er sterkere bevis for at desmetylselegilin, metabolitt av Selegilin, har neuronprotektive mekanismer<sup>33</sup>. I undersøkelser gjort i laboratorier er Selegilin og Rasagilin effektive både som monoterapi og i kombinasjon med andre antiparkinsons midler. Rasagilin er mer potent enn Selegilin og dens metabolitter ikke er toksiske som det er tilfellet for Selegilin. Dopaminagonister, antioksidant vitaminer, glutamat antagonist og trofiske faktorer har til nå vist evne til å forsinke sykdommens progresjon, men ingen har vist seg å være 100 % effektive<sup>20</sup>.

Kliniske studier nevnt overfor med ulike design, presenterer derimot kontroversielle resultater. Pasienter som fikk Selegilin i sin tidlige fase av sykdommen utviklet behov for signifikante lavere doser av Levodopa enn placebo. Dette indikerer at Selegilin bremser hastigheten av den forventede forverringen av sykdommen, som muligens kan skyldes neuronbeskyttende effekt av medisinen. UPDRS skår, som diskutert i oppgaven er godt markør for sykdomsprogresjonen, har vist gunstigere resultater ved bruk av Selegilin.

Klinisk erfaring og studiebasert dokumentasjon for Rasagilin er relativt begrenset. Kliniske studier konkluderer med at Rasagilin 1mg daglig i tidlig fase av Parkinson, har mulig sykdoms modifierende effekt. Dose på 2mg / dag kunne derimot ikke ha samme effekt.

For å oppsummere kan eksperimentelle studier bekrefte mulig neuronbeskyttende egenskaper både hos Selegilin og Rasagilin. Kliniske studier viser at 10 mg daglig Selegilin og 1 mg daglig Rasagilin i tidlig behandling av Parkinsons sykdom synes å minske progresjon av sykdommen. Dessuten synes pasientene å ha redusert risiko for å utvikle motoriske fluktuasjoner. En sikker effekt som beskytter neuroner ikke er blitt bekreftet i kliniske studier, og det fortsatt er behov for mer forskning. En neuronprotektiv terapi kan kun oppdages når det finnes enda bedre forståelse av grunnleggende mekanismer av neurondegenerasjon. Videre er det også behov for utvikling av bedre midler som kan hjelpe oss i å kartlegge nigral funksjon og hastigheten av celledød. Selegilin og Rasagilin har mange gode egenskaper som gjør dem nyttige, og bør inkluderes i rutinemessig behandlingsstrategi av Parkinsons sykdom.

## **Referanser:**



1. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom, Revidert 04/2010. [www.sus.no/nkb](http://www.sus.no/nkb).
2. Olaf B. Paulson, Flemming Gjerris og Per Soelberg Sørensen (red.). Klinisk Neurologi og Neurokirurgi, 4. utgave. 2009. Kapittel 22: Sykdommer i basalgangliene og andre bevegelsesforstyrrelser, Lene Werdelin og Erik Dupont, 466-468
3. Makoto Naoi, Wakako Maruyama. Future of neuroprotection in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. Volume 8, Issue 2, October 2001, pages 139-145. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802001000281>
4. M Toft, B Lilleeng, J Ramm Pettersen *et al.* Behandling av bevegelsesforstyrrelser med dyp hjernestimulering. Oversiktsartikkel. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:1972-6.
5. Peter Jenner DSc, Preclinical evidence for neuroprotection with monoamine oxidase-B inhibitors in Parkinson's disease. Review. Neurology 2004 Oct 12;63(7 Suppl 2):S13-22.
6. Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. Ann Neurol 1998;44(suppl 1):S72-84
7. C Lundqvist, T Nystedt, O Reiersten, *et al.* Kontinuerlig behandling med Levodopa ved Parkinsons sykdom. Oversiktsartikkel. Tidsskr Nor Legeforen 2005; 125:2638-40.
8. Joseph Jankovic, M.D. Etiology and pathogenesis of Parkinson disease. UpToDate; 2012; Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
9. <http://sv.wikipedia.org/wiki/Selegilin>
10. Richard A. Harvey, Pamela C Champe, Richard D. Howland, Ph.D, *et al.*, Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, Third Edition 2006. Chapter 12: Antidepressant Drugs; pp 145-146
11. [http://translate.googleusercontent.com/translate\\_c?depth=1&hl=no&langpair=en%7Cno&rurl=translate.google.no&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine\\_oxidase&usg=ALkJrhiaKC7E7qKqXiTqF7t1an3Iym9FHg](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=no&langpair=en%7Cno&rurl=translate.google.no&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Monoamine_oxidase&usg=ALkJrhiaKC7E7qKqXiTqF7t1an3Iym9FHg)
12. Hubert h. fernandez, M.D and Jack J. Chen, Pharm.D. Monoamine Oxidase-B Inhibition in The Treatment of parkinson's disease. Pharmacotherapy 2007;27(12 Pt 2): 174S-185S.
13. Chiba K, Trevor A, Castagoli N Jr. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. Biochem Biophys Res Commun 1984;120:574-8.
14. Kelvin L Chou, MD, Diagnosis of Parkinsons disease. UpToDate; 2012; Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
15. Lawrence W Elmer and John M Bertoni, The increasing role of monoamine oxidase type B inhibitors in Parkinson's disease therapy. *Expert opin. Pharmacother.* (2008) 9(16):2579-2772.
16. K. Magyar, B.Szende, V.Jenei *et al.* R-Deprenyl: Pharmacological Spectrum of its Activity. Neurochem res (2010) 35:1922-1932.
17. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/selegilin/58067>
18. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/58028>
19. Jack J. Chen og Anh-Vuong Ly. Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. American Journal of Health-System Pharmacy, Vol. 63, Issue 10, 915-928
20. Stocchi F, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson's disease: clinical trials. Ann Neurol 2003;53(suppl 3):S87-97.
21. Koutsilieri E, Chen TS, Rausch WD, Riederer P. Selegiline is neuroprotective in primary brain cultures treated with 1-methyl-4-phenylpyridinium. Eur J Pharmacol 1996;306:181-186.
22. Silvia mandel, Orly Weinreb, Tamar Amit *et al.* Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug Rasagiline and its derivatives. Review. Brain Res Brain Res Rev. 2005 Apr;48(2):379-87.
23. Julie Leegwater-kim og Elna Bortan, The role of Rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. Clin interv Aging. 2010; 5: 149-156.
24. S. Pålhagen, MD; E. Heinonen, MD; J. Hägglund, MD *et.al.* Selegilin slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. Neurology 2006;66:1200-1206.

25. Yoshikuni Mizuno, Tomoyoshi Kondo, Sadako Kuno et al. Early addition of Selegiline to L-Dopa treatment is beneficial for patients with Parkinson Disease. *Clin Neuropharm* 2010;33: 1-4.
26. Jan p. Larsen, Jette Boas, John Erik Erdal and the Norwegian-Danish study group. Does selegiline modify the progression of early Parkinson's disease? Results from a five-years study. *Eur J Neurol* 6:539-547.
27. The TEMPO study. A Controlled trial and Rasagiline in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2002;59:1937-1943.
28. C. Warren Olanow, M.D., Olivier Rascol, M.D., Ph.D., Robert Hauser, M.D. et al. for the ADAGIO study investigators. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.
29. Ira Shoulson, MD, David Oakes, PhD, Stanley Fahn, MD, et al. Impact of Sustained Deprenyl (Selegiline) in Levodopa- Treated Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Extension of the Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism Trial. *Ann Neurol* 2002;51:604-612.
30. Mark F. Lew, Robert A. Hauser, Howard I. Hurtig. Long-Term Efficacy of Rasagiline in Early Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 120, 404-408, 2010.
31. Carl E. Clarke, BSc, MD, FRCP. A "Cure" for Parkinson's Disease: Can Neuroprotection Be Proven With Current Trial Designs? *Research Review. Movement Disorders*, Vol. 19, No. 5, 2004, pp. 491-498.
32. William C. Koller. Neuroprotective Therapy for Parkinson's Disease. *Experimental Neurology* 144, 24-28 (1997).
33. Peter A. LeWitt, MD. Clinical trials of neuroprotection for Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7 Suppl 2):S23-31.
34. Christopher G. Goetz, Werner Poewe, Olivier Rascol, *et. al.* Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Movement Disorders* Vol. 19, No. 9, 2004, pp. 1020-1028.
35. M Toft, J Aasly. Genetikk ved Parkinson sykdom. Oversiktsartikkel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004; 124:922-4.
36. Kelvin L Chou, MD, Clinical manifestations of Parkinson disease. UpToDate; 2012; Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
37. <http://sv.wikipedia.org/wiki/Selegilin>
38. [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Rasagiline\\_skeletal.svg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Rasagiline_skeletal.svg)